

Aus der Fachrichtung Pathologie
des Institutes für morphologische und funktionelle
Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin

UNTERSUCHUNGEN ZUR FORMALEN PATHOGENESE DER FUNKTIONSHYPERPLASIE IN DER SCHILDDRÜSE MIT PROPYLTHIOURACIL BEHANDELTEN MASTKÜHEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sieglinde Seibel

Tierärztin aus Halberstadt

Berlin 1973

Journal-Nr. 803

Aus der Fachrichtung Pathologie
des Institutes für morphologische und funktionelle
Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin

UNTERSUCHUNGEN ZUR FORMALEN PATHOGENESE DER FUNKTIONSHYPERPLASIE IN DER SCHILDDRÜSE MIT PROPYLTHIOURACIL BEHANDELTEN MASTKÜHEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin

an der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sieglinde Seibel

Tierärztin aus Halberstadt

Berlin 1973

Journal-Nr. 803

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin.

Vorsitzender: Prof.Dr.H.-J. S i n e l l
Referent: Prof.Dr.K. D ä m m r i c h
Korreferent: Prof.Dr.F.P r e u ß



Tag der Promotion: 14.2.1973

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. SCHRIFTTUM	2
A. Wirkung von Thyreostatika	2
B. Formale Pathogenese der Schilddrüsen- veränderungen	3
C. Rückbildungsfähigkeit der Schilddrüsen- veränderungen	6
D. Übergänge zwischen Funktionshyperplasie und Neoplasie	7
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	10
A. Material und Technik	10
1) Versuchsanordnung	10
2) Untersuchungstechnik	10
B. Untersuchungsergebnisse	12
1) Gewichtsentwicklung der Küken	12
2) Wirkung von PTU auf das Schilddrüsen- gewebe	14
a) Schilddrüsen Gewichte	14
b) Histologische Befunde	16
c) Follikelgröße	22
3) Verhalten des mit PTU vorbehandelten Schilddrüsen Gewebes vom 1. bis 26. Tag nach Absetzen des Thyreostatikums	24
a) Schilddrüsen Gewichte	24
b) Histologische Befunde	26
c) Follikelgröße	29
IV. DISKUSSION	30
V. ZUSAMMENFASSUNG	37
VI. LITERATURVERZEICHNIS	38
VII. ABBILDUNGEN	44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. E I N L E I T U N G

Durch Verabreichung von Thiouracilen erzeugte Schilddrüsenveränderungen sind bei Säugetieren gut bekannt. Entsprechende Angaben über das Verhalten der Schilddrüse von Hühnern sind dagegen noch unvollständig. Insbesondere fehlen Angaben darüber, wie sich die Schilddrüsen der außerordentlich schnell wachsenden Mastküken unter Thiouracilgaben entwickeln.

Ich erhielt daher die Aufgabe, die Entwicklung der Schilddrüsen unter Einfluß von Propylthiouracil bis zum 85. Lebensstag der Mastküken zu untersuchen. Dabei sollten Kriterien für den Wirkungseintritt des Thyreostatikums gefunden werden. Andererseits sollte auch geprüft werden, innerhalb welchen Zeitraumes nach Absetzen des Propylthiouracils eine Restitution des Schilddrüsenparenchyms erfolgen kann. Aus der Beobachtung, daß Funktionshyperplasien der Schilddrüsen in autonome Neoplasie übergehen können, ergab sich die Fragestellung, ob die hohe Wachstumsrate der Mastküken das Entstehen autonomer Neoplasien aus Funktionshyperplasien mit Propylthiouracil behandelter Schilddrüsen begünstigt.

II. S C H R I F T T U M

A. WIRKUNG VON THYREOSTATICA

Thyreostatika unterbinden die Bildung der Schilddrüsenhormone, wobei in der Schilddrüse eine Hyperplasie der Follikelepithelien eintritt. Substanzen unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung haben diese Wirkung:

1. Stoffe, die unspezifische Hemmung verursachen, indem sie als sogenannte "Jodfänger" selbst jodiert werden und an die Stelle von Tyrosin treten, dazu gehören die sogenannten "aromatic thyreoid inhibitors" wie p-Aminobenzoesäure, Resorcin und Phloroglucin.

2. Einwertige Ionen, die vermutlich aufgrund ihres ähnlichen Ionenradius die Speicherung des Jodids der Schilddrüse verhindern, wie Nitrate, Perchlorate, Rhodanate und Jodate.

3. Eine Gruppe von Verbindungen, die die Peroxydase der Schilddrüse hemmt.

Die dritte Gruppe umfaßt die für die Betrachtungen wichtigen schwefelhaltigen Verbindungen, wie Thioharnstoff, Sulfaguanidin und Thiouracile. Sie verhindern durch Hemmung der Jodidperoxydase die Bildung von freiem Jod, so daß keine Resynthese von verbrauchtem Thyreoglobulin durch Bindung von Jod an die verbleibenden Tyrosinmoleküle erfolgen kann (n.Boguth 1969).

Trijodthyronin- und Thyroxingehalt des Blutes regulieren die Inkretion des hypophysären thyreotropen Hormons. Der Mangel an diesen beiden Schilddrüsenhormonen unter dem Einfluß einer thyreostatischen Behandlung führt zu einer vermehrten Ausschüttung von thyreotropem Hormon. Die Schilddrüse reagiert auf die erhöhte TSH-Stimulation mit einer Hyperplasie der Follikelepithelien. Die vermehrte Ausschüttung von thyreotropem Hormon, die bei der Anwendung

von Thyreostatika vorliegt, kann durch gleichzeitige Gabe von hohen Dosen Jod vermindert werden. Unter diesen Bedingungen ist beobachtet worden, daß in bereits stark proliferierten Schilddrüsenhyperplasien sich das Epithel wieder abflacht (HADORN u.BEER, 1947; KRACHT, 1955).

B. FORMALE PATHOGENESE DER SCHILDDRÜSENVERÄNDERUNGEN

Untersuchungen der Schilddrüsen nach Verabreichung von Thyreostatika wurden an Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Rindern und Schweinen durchgeführt.

Als Thyreostatika wurden in diesen Versuchen sowohl das Thiouracil als auch das wirksamere Methylthiouracil eingesetzt.

Bei den strukturellen und funktionellen Untersuchungen an Rattenschilddrüsen kamen HADORN u.BEER (1947), HÜSING u. LOESER (1949) zu ähnlichen Ergebnissen, wobei sie Dosen zwischen 100 und 400 mg/kg Tier und Tag applizierten. Die mit MTU behandelten Tiere besaßen schon makroskopisch veränderte Schilddrüsen. Neben der deutlichen Vergrößerung fiel die ausgeprägte Hyperämie auf. Die Schilddrüsenengewichte waren erheblich, z.T. 30-fach (KRACHT, 1955) erhöht.

Mikroskopische Veränderungen waren bereits nach dreitägiger Zufuhr des Medikamentes nachzuweisen, wobei HÜSING u. LOESER (1949) mit einer Dosis von 100 mg/kg arbeiteten. Abhängig von der Dauer und Dosis schloß sich an diesen frühen Umformungsprozeß die allmähliche Umwandlung der Drüse an, die ihrem Erscheinungsbild nach einer menschlichen Basedowstruma glich. Das erhöhte Drüsenepithel war aufgelockert, von kubischer bis hochzylindrischer Gestalt. Gelegentlich war sogar Mehrschichtigkeit zu beobachten. Die Zellgrenzen waren unscharf und nicht selten waren Mitosen vorhanden. Die Mehrheit der Follikel war klein, ihr Lumen durch Wandberührung oder durch Vorsprünge des Epithels so stark eingeengt, daß die Drüse einem

parenchymatösen Organ ähnlich sah. Kolloid war in sehr geringer Menge gespeichert oder fehlte völlig. Die Blutgefäße waren stark erweitert und mit Blut gefüllt. Die morphologischen Veränderungen in der Schilddrüse im Sinne einer Funktionshyperplasie als Antwort auf das erhöhte Angebot an thyreotropem Hormon war zwischen dem 17. und 28.Tag nach Behandlungsbeginn fast vollständig ausgebildet. Die Veränderungen blieben bis auf minimale Umwandlungen im wesentlichen auch nach 160 Behandlungstagen bestehen (HÜSING u.LOESER, 1949). Als bemerkenswert hoben die Autoren hervor, daß vom 24.Behandlungstag an in randständigen Follikeln vieler Schilddrüsen mit Eosin färbbares Kolloid auftrat. Diese anfänglich wenigen Follikel nahmen zunächst an Zahl nicht zu und wurden erst am 160.Tag häufiger.

Die von HÖLSCHER (1948) mit unterschiedlich hohen Dosen subkutan verabreichten MTU-Na (0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 g/kg Ratte) durchgeführten Versuche ergaben bei niedrigen Dosen MTU-Na keine Unterschiede gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Bei höheren Dosierungen fanden sich wieder die oben beschriebenen Veränderungen. Nach hohen Dosen und monatelanger Behandlung mit MTU-Na traten neben den genannten Veränderungen desquamierte Epithelzellen in Follikeln auf, die im Protoplasma Vakuolen zeigten und deren Kerne polymorph und pyknotisch waren.

KRACHT beschrieb 1955 nach 5 Monaten MTU-Fütterung diffus hyperplastische Strumen mit einer bis 30-fachen Gewichtserhöhung. Erste Adenomanlagen wurden dabei nach durchschnittlich 7 Monaten beobachtet.

Die von HILL (1949) an Meerschweinchen über 3 - 3 1/2 Monate und von PALJUCH (1950) an weißen Mäusen über 6 Wochen durchgeführten Fütterungsversuche erbrachten hinsichtlich der Struktur der Drüse gleiche Ergebnisse wie bei Ratten.

Bei Schweinen und Rindern wurde das Verhalten der Schilddrüsen anlässlich des Einsetzens der Thyreostatika als "Masthilfsmittel" untersucht. Untersuchungen nahmen HILL u. TRAUTMANN (1950), ROTERT (1950) und DURMEYER (1951) an Schweinen über einen Versuchszeitraum bis zu 8 Wochen vor. Die Schilddrüsen zeigten Gewichtserhöhungen um das 2 1/2-fache (DURMEYER, 1951). Histologisch bestand in allen Fällen eine ausgeprägte Funktionshyperplasie des Drüsenepithels. In den Versuchen von KERSCHER (1953) an Ochsen und Kühen verhielten sich nach MTU-Verabreichung die Schilddrüsen von männlichen und weiblichen Tieren unterschiedlich.

Bei den Ochsen wurde Hyperplasie und Hypertrophie der Epithelzellen beobachtet. In den Follikeln waren abgestoßene Zellen vorhanden. Die Schilddrüsen der weiblichen Tiere wiesen große Follikel mit hochzylindrischen Zellen auf.

Bei Hähnchen stellten ANDREWS u. SCHNETZLER (1946) bei einer Dosierung von 0,02 - 0,2% Thiouracil im Futter und über einen Zeitraum von 8 Wochen verabfolgt eine bis 20-fache Gewichtsvermehrung der Schilddrüsen fest. Zu ähnlichen Befunden kamen auch SCHAFFNER u. ANDREWS (1947/48) nach 13 bis 18 Wochen Thiouracilfütterung. Entsprechend den mikroskopischen Veränderungen bei Säugern beobachteten sie bei Hähnchen Abnahmen des Kolloidgehaltes sowie Hypertrophie und Hyperplasie der Follikelepithelien.

C. RÜCKBILDUNGSFÄHIGKEIT DER SCHILDDRÜSENVERÄNDERUNGEN

Die nach Verabfolgung von Thiouracil entstandenen Schilddrüsenveränderungen sind reversibel.

Nach Absetzen des Methylthiouracils beobachteten HILL (1949) bei Meerschweinchen und HÜSING u. LOESER (1949) bei Ratten einen Rückgang der Schilddrüsen Gewichte. Bei der histologischen Untersuchung wurden größere und sich kontinuierlich mit schwach anfärbbarem Kolloid anfüllende Follikel gefunden. Die Epithelzellen waren pflasterartig abgeflacht und die Zellkerne nahmen eine länglich ovale Form an.

60 Tage nach Abschluß einer vorausgegangenen 59tägigen täglichen Thyreostatika-Behandlung zeigten die Schilddrüsen wieder eine der Norm angenäherte Struktur. Neben Follikeln mit flach-kubischem Epithel fanden die Autoren noch einzelne Follikelgruppen mit hohen Epithelzellen. Alle Follikel enthielten aber mit Eosin einfärbbares Kolloid. Das Kolloid war biologisch wirksam, wie HÜSING u. LOESER (1949) bei Ratten nachweisen konnten.

D. ÜBERGÄNGE ZWISCHEN FUNKTIONS-HYPERPLASIE UND NEOPLASIE

Die langandauernde Behandlung mit Thyreostatika führt zur Parenchymhyperplasie in der Schilddrüse. Es war daher nahe-liegend, die Frage zu untersuchen, ob sich daraus echte Neoplasien entwickeln können.

KRACHT (1955) konnte in einer an Ratten für die Dauer von 15 Monaten durchgeführten Versuchsreihe nach durchschnittlich 7 Monaten erste Adenomanlagen beobachten. Die Adenome sind als kleine unscharf abgesetzte, später expansiv wachsende Neubildungen mit polymorphen Follikeln, hyperchromatischen pyknotischen Kernen und hochproliferiertem Epithel beschrieben worden, in denen Mitosezahlen deutlich vermehrt waren. Daraus entwickelten sich gemischt-förmige und aus undifferenzierten polymorphkernigen Zellen bestehende Adenome.

PURVES u.GRIESBACH (1947) bewerteten 31% und in einer weiteren Beobachtungsserie über 50% der von ihnen bei Ratten nach mehrmonatiger (11-23 Mo) Applikation von Thiouracil beobachteten Adenome nach histologischen Gesichtspunkten als bösartig und sahen in mehreren Fällen Lungenmetastasen.

Durch kernvolumetrische Untersuchungen gelang es BANSI u. WARNEMÜNDE (1948) bei MTU behandelten Kröpfen eindeutig ansteigende Zellhöhen im Vergleich zu normalen Schilddrüsen nachzuweisen. HADORN u.BEER (1947) sahen so exzessive Zellhöhen, daß sie sich an Schilddrüsenkarzinome erinnert fühlten.

Auf die Schwierigkeiten, aus morphologischen Merkmalen allein Kriterien für neoplastisches Wachstum und maligne Entartung abzuleiten, wiesen ROTTER u.DONTENWILL (1952/53) hin, die menschliche Schilddrüsen nach MTU-Behandlung untersuchten. Sie stellten fest, daß selbst stärkere Abweichungen der Gestalt, Größe, Färbbarkeit von Zellen einschließlich einer Vermehrung atypischer Mitosen noch nicht

als Kriterium der Bösartigkeit gewertet werden dürfen, da ihnen die allein entscheidenden Kennzeichen des eigengesetzlichen Wachstums und der Metastasenbildung fehlen, zumal zu bedenken ist, daß es sich bei der Schilddrüse um ein innersekretorisches Organ handelt, das erhöhte Leistungsanforderungen von seiten eines übergeordneten Impulses mit einer verstärkten Gewebsproliferation beantwortet, die als morphokinetischer Anpassungsvorgang gewertet werden muß. Daraus erklärt sich auch die vielfach so auffällige Polymorphie der Zellen und ihrer Kerne. Die Funktionshyperplasie kann gelegentlich als überschießende Fehlkompensation zur Neubildung führen, der jedoch gegenüber den echten Neoplasien die Eigengesetzlichkeit fehlt.

Die im Schrifttum niedergelegten Bemerkungen sprechen bis auf die Befunde von PURVES u. GRIESBACH (1947) gegen eine Eigengesetzlichkeit der Parenchymproliferationen in den Schilddrüsen nach Verabfolgung von Thyreostatika.

Im Sinne von BÜNGELER (1951) liegen in den Schilddrüsen nach thyreostatischer Behandlung Anpassungshyperplasien vor, die durch vermehrte Inkretion von thyreotropem Hormon veranlaßt wurden. Beim hypophysektomierten Tier entwickelt sich keine Hyperplasie nach thyreostatischer Behandlung. Bestätigung für diese Befunde sind die Beobachtungen von BIELSCHOWSKY u. Mitarbeitern (1945), die derartige Adenome transplantierten. Die Adenome ließen sich nur dann erfolgreich transplantieren, wenn beim Empfänger eine endogene Übersekretion an thyreotropem Hormon bestand. War sie nicht vorhanden, verfielen die Transplantate der Regression.

Hohe Jodgaben führten in bereits stark proliferierten Hyperplasien zur Epithelabflachung, wobei nur die Involution auf einer Hemmung der hypophysären thyreotropen Aktivität beruht (HADORN u. BEER, 1947; KRACHT, 1955).

Auch die gleichzeitige Verabfolgung von Dijodtyrosin und Methylthiouracil ergab bei Ratten eine Hemmung der Epithelproliferation (SCHARF, 1967).

Gegen eine Eigengesetzlichkeit der Schilddrüsenhyperplasie sprechen auch die Beobachtungen von HILL (1949) sowie HÜSING u.LOESER (1949), die nach Absetzen des Thyreostatikums eine Rückbildung der Hyperplasien zur normalen Schilddrüsenstruktur sahen.

Ausgehend von den Beobachtungen von PURVES u.GRIESBACH (1947) sowie KRACHT (1955), die Übergänge von der Funktionshyperplasie zu Neoplasien feststellten, war zu fragen, ob das Thiouracil zu den Karzinogenen zu rechnen ist. BUTENANDT (1951) verneinte diese Frage und zählte das Thiouracil zu den Synkarzinogenen, die selbst keine Karzinome verursachen, aber zusammen mit anderen karzinogenen Substanzen Ursachen einer Karzinomentstehung sein können. Daß die Thiouracile zusammen mit anderen karzinogenen Stoffen Karzinome verursachen, geht aus den Tierexperimenten von BIELSCHOWSKY (1944) und von KRACHT (1955) hervor. Es gelang ihnen durch simultane Verabreichung von Acetylaminofluoren und Thiouracil über einen längeren Zeitraum Schilddrüsenkarzinome bei Ratten zu erzeugen. Das Thiouracil bewirkt über das thyreotrope Hormon eine gesteigerte Proliferation des Schilddrüsenparenchyms und wirkt somit bei Hinzutreten einer karzinogenen Substanz als förderndes Cokarzinogen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Technik

1. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 214 Hähnchen - küken einer genetisch definierten Linie (Nicols-Lohmann) durchgeführt.

Die Tiere wurden in der Batterie gehalten, bei einer Temperatur von 32°C in der ersten bis auf 18 °C in der 8. Lebenswoche abfallend. Die relative Luftfeuchtigkeit betrug ca. 60%. Das Lichtprogramm war auf 16 Stunden pro Tag eingestellt. Die Küken erhielten ein Mastkükenalleinfutter.

Ab dem 7. Lebenstag wurde dem Futter 0,2% Propylthiouracil (PTU) zugesetzt. In einem ersten Durchgang erhielten 118 Küken bis zum 85. Lebenstag dieses Futter. Aus dieser Gruppe wurden in den ersten 4 Tagen täglich 8, danach bis zum 28. Tag täglich 3 Tiere und am 78. Tag nach Einsetzen der PTU-Zufütterung nochmals 18 Tiere geschlachtet.

In einem zweiten Durchgang erhielten 96 Küken vom 7. bis zum 35. Lebenstag ein Futter mit einem Zusatz von 0,2% PTU. Nach Absetzen der PTU-Zufütterung wurden über den sich anschließenden Zeitraum von 26 Tagen täglich bis zu 9 Tieren geschlachtet.

2. Untersuchungstechnik

Unmittelbar nach der Tötung der Tiere wurden die Schilddrüsen entnommen und gewogen. Anschließend erfolgte die Fixierung der Organe in Fixierungsflüssigkeit nach HELLY, MAXIMOW oder BOUIN bzw. in "Susa". Von den in Paraffin eingebetteten Schilddrüsen wurden 5-7 dicke Schnitte angefertigt, mit HE gefärbt und der PAS Reaktion unter-

zogen.

Die Follikelgröße wurde als Annäherungswert bestimmt, indem die Anzahl der Follikel in einer bestimmten Flächeneinheit ermittelt wurde. Daraus konnte als Annäherungswert die Follikelgröße errechnet werden, wobei das Interstitium und parafollikuläre Zellherde vernachlässigt wurden.

B. Untersuchungsergebnisse

1. Gewichtsentwicklung der Küken

Die Wägung ergab ein Zurückbleiben der unter PTU-Einfluß stehenden Küken im Wachstum gegenüber den Kontrolltieren. Bereits ab dem 11.Lebenstag, d.h. 4 Tage nach Einsetzen der PTU-Zufütterung war ein geringeres Körpergewicht zu registrieren. Die Wachstumsdepression hielt bis zum Versuchsende an. Am 85.Lebenstag wogen die Versuchstiere durchschnittlich 2455 g, die Kontrollen dagegen 2952 g.

Die Küken des Restitutionsversuches zeigten unter dem Einfluß der PTU-Zufütterung bis zum 35.Lebenstag die gleiche Wachstumsdepression wie die Küken des ersten Versuches. Nach Absetzen der PTU-Zufütterung blieb das Wachstum noch 4 Tage erniedrigt. Erst danach setzte eine verstärkte Gewichtsentwicklung ein, wobei in der ersten Phase bis zum 49.Lebenstag stärkere Gewichtszunahmen als in der 2.Phase bis zum 60.Lebenstag zu verzeichnen waren (s.Tabelle 1).

ALTER	KONTROLLEN	0,2% PTU	RESTITUTION	PTU - ZUFÜTERUNG
1.TAG	36			
7. bis 10.Tag	122	32 133 ±17	122	
11. bis 14.Tag	260	14 195 ±25	X	
15. bis 21.Tag	470	18 279 ±39	18 251 ±27	
22. bis 28.Tag	690	18 445 ±68	18 375 ±34	
29. bis 35.Tag	X	18 585 ±45	18 517 ±42	
36. bis 39.Tag	X	X	3 671 ±30	
41. bis 49.Tag	X	X	21 844 ±79	
50. bis 60.Tag	1769	X	31 1129 ±152	
63. bis 67.Tag	2110	X	41 1497 ±178	
83. bis 85.Tag	2952	18 2455 ±134	X	

Tab.1: Gewichtsentwicklung der Küken

2. Wirkung von PTU auf das Schilddrüsengewebe

a. Schilddrüsengewichte

Bei den unbehandelten Küken nimmt das Schilddrüsengewicht mit dem Lebensalter zu, aber nicht kontinuierlich. Zwischen dem 28. und 67. Lebenstag geht die Schilddrüsen- gewichtsvermehrung langsamer vonstatten als in dem davor- liegenden und als in dem darauffolgenden Entwicklungs- bzw. Beobachtungszeitraum.

Etwa ab dem 7. Tag nach Einsetzen der PTU-Zufütterung sind die Schilddrüsen deutlich größer als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die Gewichtsvermehrung hält kontinuierlich bis zum 85. Lebenstag an, an dem die Schilddrüsen der behandelten Tiere mit im Durchschnitt 1036 mg über dreimal so schwer sind, wie bei den Kon- trollen mit durchschnittlich 299 mg (s. Tabelle 2).

ALTER		KONTROLLEN	0,2% PTU		
			n		s
7.	bis 10.Tag	X	32	9	±2
11.	bis 14.Tag	31	14	33	±8
15.	bis 21.Tag	45	18	73	±7
22.	bis 28.Tag	103	18	137	±45
29.	bis 35.Tag	X	18	208	±68
36.	bis 39.Tag	X		X	
41.	bis 49.Tag	X		X	
50.	bis 60.Tag	167		X	
63.	bis 67.Tag	180		X	
83.	bis 85.Tag	299	18	1036	±233

Tab.2: Schilddrüsengewichte unter dem
Einfluß der Zufütterung von PTU.
(li.u.re.Schilddrüse = mg)

b. histologische Befunde

1. Behandlungstag

Die Follikel sind von rundlich-eckiger bis länglich-ovaler Form und enthalten in großer Menge homogenes Kolloid, das am Rande Abschmelzungsvakuolen aufweisen kann. Der Epithelbesatz verhält sich nicht einheitlich. Jeweils gruppenweise zusammenliegend zeigen die Follikel entweder einen niedrigen Epithelbesatz mit kleinen längsovalen und dichtchromatinierten Zellkernen oder ein einschichtiges kubisches Epithel mit größeren abgerundeten blasigen Zellkernen. Im Epithelbesatz sind gelegentlich Mitosen vorhanden (etwa 2 - 3/Gesichtsfeld). An den Follikeln mit Abschmelzungsvakuolen des Kolloids enthalten die Epithelzellen feine PAS-positive Kolloidtröpfchen (Abb.1 u.2).

2. Behandlungstag

Die Kolloidmenge in den Follikeln nimmt ab. Einzelne Follikel sind kolloidfrei. Es fallen gruppenweise zusammenliegende Follikel mit vermehrter Kolloidabschmelzung auf, deren Epithelzellen in größerer Anzahl PAS-positive Tröpfchen enthalten, die in Richtung zur Zellbasis an Größe abnehmen. Das einschichtige Epithel ist jetzt hoch kubisch mit großen abgerundeten blasigen Zellkernen. Im Epithel treten Mitosen auf (etwa 2 - 3/Gesichtsfeld) (Abb.1 u.2)

3. Behandlungstag

In allen untersuchten Schilddrüsen verstärkt sich die Kolloidabnahme. Entsprechend dem Kolloidschwund erhöht sich das Epithel. Dabei werden öfter Mitosen innerhalb des einschichtigen Epithelbesatzes beobachtet. In einigen Follikeln mit fast vollständigem Kolloidverlust treten

desquamierte Zellen auf, die kleine runde Zellkerne in einem stark eosinophilen Cytoplasma enthalten.

4.-5.Behandlungstag

Viele Follikel sind kolloidfrei. Sofern noch Kolloid vorkommt, erscheint es als hochgradig vakuolisierte Einsprengung im spaltförmig eingeengten Follikel. Das Follikellumen füllt das jetzt hochzylindrische Epithel mit großen blasigen Zellkernen fast vollständig aus, dessen Zellgrenzen kaum noch erkennbar sind. Das Cytoplasma der Epithelzellen ist aufgelockert wabig und an den kolloidenthaltenen Follikeln mit einzelnen intraepithelialen Kolloidtröpfchen durchsetzt. Mitosen können beobachtet werden (ca. 3/Blickfeld) (Abb.1).

Im epithelialen Saum sind vereinzelt knospenförmige Hervorwölbungen in das Lumen sichtbar, in denen die mehrschichtig angeordneten Zellen kleinere chromatinreiche Zellkerne und ein verdichtetes Cytoplasma zeigen.

In einzelnen kolloidfreien Follikeln wird das Epithel mehrschichtig und füllt das gesamte Lumen aus.

6.-7.Behandlungstag

Der Kolloidgehalt hat weiterhin abgenommen. Sehr viele Follikel sind kolloidfrei. Kolloid liegt in einzelnen Follikeln den Epithelzellen nur noch als feiner Saum auf. Die Epithelzellen haben sich fast bis zur Follikelmitte vorgeschoben. Dabei wird das Epithel mehrschichtig und Zellgrenzen sind nicht mehr erkennbar. Mitosen werden etwas häufiger gefunden (2 - 4/Gesichtsfeld) (Abb.1).

8.-15.Behandlungstag

Nur noch einzelne Follikel enthalten in einem spaltförmigen Lumen geringgradige vakuolisierte Kolloidreste. Die überwiegende Mehrheit ist kolloidfrei und wird durch mehrschichtiges Epithel vollständig ausgefüllt. Mitosen treten häufiger auf (ca.3 - 4/Blickfeld).

17.-18.Behandlungstag

In den untersuchten Schilddrüsen ist eine zunehmende Hyperämie zu beobachten. Die Follikel werden durch hochzylindrisches und mehrschichtiges Epithel ausgefüllt. Nur bei einigen Tieren zeigen einzelne der großen Follikel in der Peripherie der Drüse zentral eine beginnende spaltförmige Lumenbildung, wobei sich eine wiedereinsetzende Ansammlung PAS-positiven Kolloids finden läßt. Dieses Kolloid ist durch zahlreiche randständige Absmelzungsvakuo- len aufgelockert; dabei treten in den angrenzenden Epithel- zellen feine PAS-positive Tröpfchen im Cytoplasma auf (Abb.1). Andere große Follikel enthalten im unregelmäßig spaltförmigen Lumen kein Kolloid. Das hochkubische Epi- thel mit großen runden Zellkernen ist stellenweise mehr- schichtig und weist Ansätze zu knospen- und papillenför- migen Epithelproliferaten auf. Die Follikel erhalten durch die Einfaltung der Basalmembran und des Epithelbe- satzes eine unregelmäßige Form (Abb.3). Mitosen sind häu- figer sichtbar (etwa 2 - 4/Blickfeld).

19.-23.Behandlungstag

Die Schilddrüsen zeigen in allen randständigen Follikeln in unterschiedlichen Graden die Bildung eines unregel- mäßig geformten Lumens. Dabei ist zu beobachten, daß vakuo- lisiertes PAS-positives Kolloid vor allem in den größeren Follikeln vorkommt. In den mit einem Lumen versehenen

Follikeln zeigt das unterschiedlich hohe, zumeist hochkubische Epithel deutliche Zellgrenzen. Das Cytoplasma erscheint verdichtet. Mitosen kommen häufiger vor (3-4/Blickfeld). Die Zellkerne sind kleiner, abgerundet und dicht chromatinisiert.

24.-25.Behandlungstag

Die Ausprägung der Lumbildung nimmt weiterhin zu. Dabei ist zu beobachten, daß jetzt (25.Tag) auch in mittelgroßen Follikeln PAS-positives Kolloid vorkommt. Darüber hinaus bleibt das Auftreten von Follikeln mit Lumen nicht mehr nur auf die Randschale der Schilddrüse beschränkt, sondern es werden in zunehmendem Maße auch die zentralen Drüsenabschnitte betroffen. In einige große Follikel mit PAS-positivem Kolloid sind Blutungen erfolgt, denen gelegentlich desquamierte nekrobiotische Epithelien zugefügt sind (Mitosen 2 - 3/Blickfeld).

26.-27.Behandlungstag

Die Lumenbildung erstreckt sich jetzt auch auf kleinere Follikel aus, so daß zahlreiche Follikel ein unregelmäßig spaltförmiges Lumen enthalten, in dem in geringen Mengen Kolloid auftritt. Der Epithelbesatz erscheint dabei ziemlich regelmäßig und besteht aus hochkubischen bis zylindrischen Zellen mit großen blasigen Zellkernen.

28.Behandlungstag

Bis zu diesem Tage ist das Vorkommen von Kolloid noch ausgeprägter. Die großen unregelmäßig gestalteten Follikel zeigen in noch stärker ausgeprägtem Maße uneinheitliche Formen mit spaltförmig verzweigtem Kolloid enthaltendem Lumen, wobei sich das Epithel unter Mitnahme der Basalmembran und des Interstitiums papillenförmig in das

Lumen vorwölbt. Diese Follikel werden von einem einschichtigen zylindrischen Epithel mit großen blasigen Zellkernen ausgekleidet. Daneben treten knospenförmige Vorwölbungen mit mehrschichtigem Epithelbesatz auf.

Die mittelgroßen und kleinen Follikel, die von einem ein- bis mehrschichtigen Epithel ausgefüllt werden, bilden unregelmäßig spaltförmige Lumina aus, in denen in zunehmendem Maße Kolloid gespeichert wird. Die Zahl der Mitosen beträgt 2 - 4/Gesichtsfeld.

76.-78.Behandlungstag

Nach diesem Behandlungszeitraum zeigen die Hähnchen in den Schilddrüsen unterschiedliche Zustandsbilder (Abb.4 u.5).

Bei 5 Hähnchen wird das Parenchym von verhältnismäßig kleinen und gleichförmigen Follikeln gebildet, die von einem überwiegend einschichtigen hohen Epithel ausgekleidet sind, das rundliche bis leicht ovale, dichter chromatinisierte Zellkerne enthält. Die Zellen füllen die Follikel vollständig aus oder lassen ein enges unregelmäßig spaltförmiges und zumeist kolloidfreies Lumen ausgespart. Eine geringe Menge Kolloid tritt nur in vakuolisierter Form in einzelnen größeren kapselnahen Follikeln auf, deren Epithelien feine Kolloidtröpfchen im Cytoplasma enthalten.

11 Hähnchen zeigen ein ungleichmäßig erscheinendes Schilddrüsenparenchym. Einzelne sehr große Follikel, bald nur in den kapselnahen Bezirken, bald locker die gesamte Schilddrüse durchsetzend, treten auf. Sie enthalten PAS-positives Kolloid mit zahlreichen Abschmelzungsvakuolen, wobei in den Epithelzellen intracytoplasmatische Kolloidtröpfchen vorkommen. Die sehr großen Follikel werden von einem zylindrischen bis hoch-kubischen Epithel ausgekleidet. Das Epithel ist im allgemeinen einschichtig angeordnet, wobei

nicht selten Epithelknospen und papillenförmige Epithelleisten in das Lumen hineinragen. Mit zunehmender Kolloidansammlung plattet das Epithel ab. Öfter enthalten große Follikel Blutungen und desquamierte Epithelzellen sowie ein Kolloid, das nur einen schwächeren Ausfall der PAS-Reaktion zeigt. Zwischen den großen Follikeln liegen in ausgedehnten Arealen kleinere Follikel, die in mehr oder weniger ausgeprägter Form Lumina bilden und Kolloid enthalten. Die kleinen Follikel werden von einem hochkubischen Epithel mit rundlichen, locker chromatinisierten Zellkernen ausgekleidet.

In den Schilddrüsen von 2 weiteren Hähnchen besteht das Parenchym überwiegend aus großen Follikeln, die dicht ~~ne~~ einander liegen, so daß nur noch in kleineren Herden und in Aussparungen zwischen benachbarten großen Follikeln solche liegen, die kleiner sind. Sowohl in den großen als auch in den kleinen Follikeln wird ein homogenes PAS-positives Kolloid mit wenigen Abschmelzungsvakuolen gefunden.

Das Epithel dieser Follikel ist einschichtig angeordnet. Die großen Follikel werden von flach-kubischen Zellen mit großen runden, dicht chromatinisierten Kernen ausgekleidet, in den kleinen sind kubische Epithelien mit runden-blasierten, teils leicht ovalen Zellkernen zu finden. Mitosen treten in allen untersuchten Schilddrüsen selten auf (1/Gesichtsfeld).

c. Follikelgröße

Die Ermittlung der Annäherungswerte ergibt bei den Kontrolltieren bis zum 85. Lebenstag eine zunehmende Vergrößerung der Follikel, die hauptsächlich auf einer Vermehrung des Kolloids beruht. Die Form der Follikel ist der Kugel angenähert, wobei Follikelvergrößerung bzw. Kolloidspeicherung und Abplattung des Epithels parallel verlaufen (Tabelle 3).

Bei den mit PTU behandelten Hähnchen kann festgestellt werden, daß anfänglich die Follikelgröße noch zunimmt, daß aber schon vom 4. Behandlungstag an bis zum 28. die Größe der Follikel gleich bleibt. Die Follikel sind kleiner als die der Kontrolltiere. Dabei ist zu erwähnen, daß die einzelnen großen kapselnahen Follikel in diese Werte nicht mit eingegangen sind.

Der für den 83.-85. Tag angegebene Wert von $1540 \mu\text{m}^2$ ist für diese Gruppe nicht repräsentativ, da hier sehr unterschiedliche Zustandsbilder zu beobachten sind, die vom ausgesprochenen kleinfollikulären bis zum großfollikulären Typ reichen.

ALTER	KONTROLLEN	0,2 % PTU		RESTITUTION	
		n	s	n	s
7. bís 10.Tag	X	32	760 ±130	X	PTU-ZUFÜHRUNG
11. bís 14.Tag	1800	14	1190 ±60	X	
15. bís 21.Tag	2500	18	1250 ±100	X	
22. bís 28.Tag	3460	18	1290 ±120	X	
29. bís 35.Tag	X	18	1150 ±190	X	
36. bís 39.Tag	X		X	3 957 ±364	
41. bís 49.Tag	X		X	21 1130 ±240	
50. bís 60.Tag	8800		X	31 1060 ±300	
63. bís 67.Tag	10100		X	41 1000 ±330	
83. bís 85.Tag	10500	18	1540 ±210	X	

Tab.3: Durchschnittliche Follikelgrößen
(errechnete Annäherungswerte μm^2)

3. V e r h a l t e n d e s m i t P T U v o r b e -
h a n d e l t e n S c h i l d d r ü s e n g e w e -
b e s v o m 1. b i s 26. T a g n a c h A b s e t -
z e n d e s T h y r e o s t a t i c u m s

a. Schilddrüsen Gewichte

Nach Absetzen des Thyreostatikums setzt sehr schnell eine Involution der Schilddrüse ein, deren Grad bei den einzelnen Tieren sehr unterschiedlich ist, worauf die hohen Standardabweichungen hinweisen. Die Gewichtsabnahme scheint sich auf einen bestimmten Wert innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 26 Tagen einzupendeln (Tabelle 4).

TAGE nach ABSETZEN von PTU	LINKE u. RECHTE THYREOIDEA = mg n s
1.Tag	3 264 ±123
2./3.Tag	6 212 ±59
4./5.Tag	15 180 ±121
7./10.Tag	15 130 ±78
11./12.Tag	8 136 ±25
14./17.Tag	16 147 ±45
18./22.Tag	16 150 ±50
23./26.Tag	17 185 ±95

Tab.4: Schilddrüsengewichte nach
Absetzen der PTU-Zufütterung.

b. histologische Befunde

Nach 28-tägiger PTU-Fütterung im Restitutionsversuch entsprechen die Schilddrüsenveränderungen denen, die im vorhergehenden Abschnitt am 28. Behandlungstag beschrieben worden sind. An der Peripherie der Drüse treten große unregelmäßig gestaltete Follikel mit knospen- und leistenförmigen Epithelvorsprüngen auf. Die Hauptmasse des Schilddrüsenparenchyms wird aber von kleineren Follikeln gebildet, die kein oder ein nur spaltförmig enges Lumen aufweisen und vom hohen Epithel ausgefüllt werden.

1. und 2. Tag nach Absetzen von PTU

Es fällt auf, daß die großen, unregelmäßig geformten Follikel in den kapselnahen Schilddrüsenbezirken in großer Zahl Abschmelzungsvakuolen am Kolloid zeigen. Die kleineren Follikel bilden in zunehmendem Maße wieder ein Lumen aus, das bei der Mehrzahl noch spaltförmig eng ist, aber in einigen sich unter Ansammlung von homogenem Kolloid unter Abrundung erweitert (Abb.6 u.7).

In allen Follikeln ist noch ein hochkubisches bis zylindrisches Epithel mit großen blasigen Zellkernen vorhanden, dessen Höhe mit zunehmender Kolloidansammlung abnimmt. Ein bis zwei Mitosen werden pro Gesichtsfeld sichtbar.

3. Tag nach Absetzen von PTU

Die Wiederausbildung eines Kolloid enthaltenden Lumens ist weiter vorgeschritten und erstreckt sich auch auf die kleinen Follikel. Dabei ist zu beobachten, daß sich die Follikellumina abrunden, daß das Kolloid dichter wird und daß die Anzahl der Abschmelzungsvakuolen zurück-

geht. Mit zunehmender Kolloidansammlung, besonders in den großen Follikeln, plattet sich der Epithelbesatz ab, die Zellen werden kubisch und haben etwa die Höhe der großen und blasigen Zellkerne. Die Zellgrenzen sind wieder deutlich sichtbar. Das Cytoplasma erscheint dichter und vermehrt eosinophil, und im lumenseitigen Zellpol treten vereinzelt feine PAS-positive Tröpfchen auf. In einzelnen großen Follikeln sind noch leistenförmige Epithelvorsprünge vorhanden.

Mitosen können nur noch vereinzelt aufgefunden werden.

4.Tag nach Absetzen von PTU

Mit weiter zunehmender Kolloidansammlung runden sich die Follikellumina ab. Dieser Vorgang ist besonders in den kapselnahen, großen Follikeln ausgeprägt. Das Epithel der Follikel entspricht den am 3.Tag beschriebenen Formen. Mitosen sind kaum noch sichtbar.

5.-9.Tag nach Absetzen von PTU

Die Kolloidspeicherung in den einzelnen Follikeln nimmt weiterhin zu, wobei sich die Lumina abrunden. Zwischen den großen und kleinen Kolloid enthaltenden Follikeln bleiben einzelne kleine Follikel ohne Kolloidansammlung erhalten, die sich als solide Zellkugeln darstellen. In den Follikeln, die Kolloid enthalten, ist zu beobachten, daß die Höhe des Epithels sich weiter verringert. Es zeigt kleinere und dichter chromatinisierte Zellkerne. Das Kolloid zeigt kaum noch Abschmelzungsvakuolen.

10.-12.Tag nach Absetzen von PTU

Die Abflachung des Epithels ist in den größeren Follikeln noch ausgeprägter. Das einschichtige Epithel ist flach-kubisch, die Zellkerne haben eine flach-ovale Form und liegen mit der Breitseite parallel zur Basalmembran. In den kleineren Follikeln ist das Epithel etwas höher.

13.-18.Tag nach Absetzen von PTU

Am 13.Tag beginnend und am 18.Tag fast abgeschlossen entwickelt sich auch in den kleinen bisher als solide Zellkugeln erscheinenden Follikeln ein Lumen von rundlicher Form, das ein homogenes, etwas weniger intensiv PAS-positives Kolloid enthält.

Durch stärkere Zunahme der Kolloidmenge in den kleineren Follikeln als in den größeren wird das Follikelbild gleichförmiger.

19.-26.Tag nach Absetzen von PTU

Ab dem 19.Tag finden sich keine Follikel ohne Lumenbildung mehr. Die Follikelgröße wechselt von Tier zu Tier. Neben gleichmäßig kleinfollikulären Drüsen mit einzelnen großen Follikeln in Kapselnähe kommen Schilddrüsen vor, in denen durch zunehmende Vergrößerungen der kleinen Follikel das Parenchym verhältnismäßig großfollikulär erscheint. Entsprechend der Follikelgröße wechselt die Form des Epithels, in den großen Follikeln kann ein abgeplattetes Epithel mit spindelig-ovalen Zellkernen, in den kleinen dagegen ein flach-kubisches mit runden blasigen Zellkernen gefunden werden.

In allen Follikeln ist Kolloid vorhanden, das eine gleichmäßig starke PAS-Reaktion zeigt. Abschmelzungsvakuolen kommen im allgemeinen nicht vor. Alle Follikel haben wieder eine rundliche Gestalt und sind durch zarte Septen voneinander getrennt.

c. Follikelgröße

Die unter dem Einfluß der 28tägigen PTU-Zufütterung entstandene kleinfollikuläre Struktur des Schilddrüsenparenchyms bleibt auch nach Absetzen der PTU-Zufütterung erhalten. Die jetzt zu beobachtende vermehrte Kolloidspeicherung geht hauptsächlich auf Kosten der Epithelhöhe in den einzelnen Follikeln. Aus den in der Tab.3 angegebenen Werten ist dieser Trend gleichfalls erkennbar, daß sich insgesamt die Größe der Follikel nach Absetzen von PTU kaum ändert. Die hohen Standardabweichungen weisen darauf hin, daß hier eine große individuelle Unterschiedlichkeit vorliegt.

IV. DISKUSSION

Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen über das Verhalten der Schilddrüse von Säugetieren unter der Einwirkung von Propylthiouracil haben nur ANDREWS und SCHNETZLER (1946) und SCHAFFNER und ANDREWS (1947/48) die Schilddrüsen von Hähnchen unter PTU-Einfluß morphologisch untersucht. Sie stellten summarisch Gewichtsvermehrung, Kolloidabnahme, Hypertrophie und Hyperplasie des Organes fest. Es erschien daher angezeigt, in weiteren Untersuchungen festzustellen, ob sich die Schilddrüse des außerordentlich schnellwachsenden Broilers anders verhält als die der langsamer wachsenden Versuchstiere.

Bei unbehandelten Kontrolltieren vergrößerte sich die Schilddrüse innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 85 Tagen etwa um das zehnfache auf 299 mg. Diese Gewichtsvermehrung beruhte hauptsächlich auf der zunehmenden Speicherung von Kolloid, wie es die Vergrößerung der Follikel von $1800 \mu^2$ auf $10500 \mu^2$ zeigt.

In Übereinstimmung mit den Befunden anderer Autoren bei kleinen Versuchstieren (HADORN u.BEER, 1947; PALJUCH, 1950; KRACHT, 1950) und bei Hähnchen (ANDREWS u.SCHNETZLER, 1946; SCHAFFNER u.ANDREWS, 1947/48) konnte festgestellt werden, daß innerhalb des Versuchszeitraumes von 78 Tagen PTU-Zufütterung das Gewicht der Schilddrüsen der behandelten Broiler etwa um das dreißigfache auf 1036 mg zunahm. Dabei beruhte die Vergrößerung der Schilddrüse nicht wie bei den Kontrolltieren auf einer vermehrten Kolloidspeicherung, sondern auf einer Parenchymvermehrung. Sie betraf weniger die Größe der Follikel, die während des Beobachtungszeitraumes nahezu gleich groß blieben, als vielmehr die Vermehrung der Anzahl der Follikel durch Proliferation parafollikulärer Reservezellen. Offensichtlich waren die Follikel bei den mit einem Thyreostatikum behandelten Hähnchen deshalb kleiner als bei den Kontrolltieren, da hier die Ausweitung durch die Kolloidspeiche-

rung fehlte.

Der Eintritt der Schilddrüsenveränderungen nach der PTU-Zufütterung wird von der Wirkungsweise der Thiouracile bestimmt, die die Peroxydase hemmen und somit die Resynthese von verbrauchtem Thyreoglobulin unterbinden (BOGUTH, 1969). Bereits nach 24 Stunden waren Anzeichen der vermehrten Resorption gespeicherter Schilddrüsenhormone feststellbar. Bis zum 4./5.Tag nach Einsetzen der PTU-Zufütterung schwand das Kolloid nahezu vollständig. Ein Ersatz des verbrauchten Kolloids war dabei nicht zu beobachten. Entsprechend der hohen Rückresorption gespeicherten Kolloids zeigten die Follikelepithelien große blasige Zellkerne und eine Vergrößerung der Zellhöhe. Die Follikelepithelien füllten den ursprünglich vom Kolloid eingenommenen Raum aus.

In der zweiten Phase werden die Schilddrüsenveränderungen von der vermehrten thyreotropen Stimulierung geprägt. Nach dem Verbrauch der gespeicherten Schilddrüsenhormone fällt ihre Hemmwirkung auf die thyreotrope Inkretion der Adenohypophyse weg. Es wird nun vermehrt thyreotropes Hormon inkretiert. Darauf reagiert die Schilddrüse mit einer Hyperplasie der Follikelepithelien.

Bei den PTU-behandelten Broilern waren unmittelbar nach dem Kolloidverlust erste Anzeichen einer Epithelproliferation in Form von Mehrschichtigkeit der Follikelepithelzellen und erhöhter Mitosezahlen etwa ab dem 5.Tag zu beobachten. Das sich entwickelnde Bild glich bis zum 15. Behandlungstag den Befunden, die bei den kleinen Versuchstieren beschrieben worden sind. Einmal tritt eine Ausfüllung der Follikel durch hochzylindrisches und mehrschichtiges Epithel ein (HILL, 1949), zum anderen bleiben die Follikel klein, obwohl das Gewicht der Drüse erheblich zunimmt (HÜSING u.LOESER, 1949).

Ab dem 16. Behandlungstag waren zunehmend große Follikel zu beobachten. Sie zeigten ein unregelmäßig weites Lumen, in das papilläre und knospenförmige Epithelvorsprünge hinein ragten. Gleichzeitig konnte in diesen großen Follikeln, später auch (etwa ab dem 22. Behandlungstag) in mittelgroßen, wieder ein homogenes PAS-positives Kolloid gefunden werden. Dieses Bild blieb bis zum 78. Behandlungstag bestehen und nahm im Ausmaß der Kolloidspeicherung noch zu. Das Wiederauftreten von großen Kolloid enthaltenden Follikeln wird unterschiedlich interpretiert. Im einzelnen werden folgende Ursachen diskutiert: 1. Eine unzureichende Menge an Propylthiouracil vermag die Schilddrüsenhormonsynthese nicht vollständig zu blockieren (KOPF, LOESER, MEYER, 1948); 2. durch eine noch ausreichend vorhandene Thyroxininkretion wird die Ausschüttung an thyreotropem Hormon vermindert oder gar gehemmt (KUSCHINSKY, 1933); 3. das Vorkommen eines "anti-thyreotropen Wirkstoffes" wird von LOESER (1937), KOPF, LOESER u. MEYER (1948) sowie Mc.QUILLAN u. TRIKOJUS (1946) angenommen, dessen Wirkung zeitlich begrenzt ist, wie HÜSING und LOESER 1948 bei ihren Untersuchungen an Schilddrüsen von Ratten feststellten, die bis zu 160 Tage lang einer thyreostatischen Behandlung unterzogen worden waren. Auch Mc.QUILLAN u. TRIKOJUS (1946) konnten diese zeitliche Begrenzung der antithyreotropen Wirkung beobachten; 4. die Schilddrüse wird bei gleichbleibender Hormonzufuhr gegen die thyreotrope Hormon-Stimulierung refraktär (LOESER, 1937).

Es kann angenommen werden, daß bei den untersuchten, mit PTU behandelten Masthähnchen zunächst einmal der Gehalt des Futters an Propylthiouracil mit 0,2% nicht ausreichte, um die Resynthese von Thyreoglobulin vollständig zu unterbinden, da die behandelten Tiere weniger Futter aufnahmen und somit die Dosierung mit steigendem Körpergewicht fort-

laufend abnahm. Die wiedereinsetzende Speicherung von Kolloid kann aber nicht allein durch verminderte PTU-Zufuhr erklärt werden, da die Schilddrüsen der behandelten Broiler in unterschiedlichem Grad Kolloid gespeichert hatten, wie es besonders die drei unterschiedlichen Zustandsbilder der Hühnerschilddrüsen am 78. Behandlungstag zeigen. Es ist daher zu vermuten, daß ein weiterer Faktor vorlag, der etwa in Richtung einer antithyreotropen Substanz zu suchen ist, wie sie LOESER (1937), Mc.QUILLAN u. TRIKOJUS (1946) sowie KOPF, LOESER u. MEYER (1948) annehmen. Da der antithyreotrope Faktor nur innerhalb eines bestimmten Zeitraumes wirksam ist (PURVES u. GRIESBACH, 1946; HÜSING u. LOESER, 1949 : bis zu 160 Tagen) geht die Fähigkeit zur Kolloidspeicherung wieder verloren. Die Befunde bei den untersuchten Broilern sind demnach so zu erklären, daß innerhalb des Behandlungszeitraumes von 78 Tagen die Wirkung eines antithyreotropen Faktors noch vorlag.

Restitutionsversuch

Die Fähigkeit der Schilddrüse, sich nach Absetzen von Propylthiouracil zur Norm zurückzubilden, hat HILL 1949 beobachtet. Er stellte fest, daß 5 Wochen nach Absetzen einer 3 1/2 monatigen PTU-Zufütterung die Schilddrüsen ein geringeres Gewicht aufweisen und die großen, mit platten Epithelzellen ausgekleideten Follikel große Mengen Kolloid gespeichert hatten.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden die Hähnchen 28 Tage lang mit 0,2% PTU im Futter behandelt, danach das Thyreostatikum abgesetzt und das Verhalten der Schilddrüse über 26 Tage untersucht.

Die Schilddrüsengewichte zeigten eine geringe Tendenz zur Gewichtsverminderung, wobei auffiel, daß sie überhaupt nur bis zu einem gewissen Grade erfolgte. Entsprechend der nur wenig ausgeprägten Gewichtsverminderung blieb auch die Follikelgröße innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 26 Ta-

gen annähernd gleich. Dabei besteht der Eindruck, daß die zunehmende Kolloidspeicherung durch die Abnahme der Epithelhöhe weitgehend ausgeglichen wurde.

Die beginnende Resynthese von Thyreoglobulin zeigte sich mit dem Wiedereinsetzen der Kolloidspeicherung bereits 24 Stunden nach dem Absetzen des Thyreostatikums. Dabei konnte festgestellt werden, daß sich die Kolloidspeicherung nicht nur auf die bereits vorhandenen großen Follikel erstreckte, sondern daß in zunehmendem Maße auch die kleineren Follikel Kolloid zu speichern begannen.

Im Unterschied zur Follikelausbildung unter PTU-Medikation zeigten die Follikel nach Absetzen von Propylthiouracil kein unregelmäßig spaltförmiges Lumen, sondern einen klar begrenzten rundlichen Hohlraum. Die zunehmende Kolloidspeicherung ging mit einer Abflachung des Epithels einher. Ab dem 15. Tag wiesen alle wieder entfalteten Follikel ein Kolloid enthaltendes Lumen auf. Zwischen diesen Follikeln lagen einzelne kleine kolloidfreie, atretische Follikel.

26 Tage nach Absetzen von PTU zeigten die Schilddrüsen in allen Follikeln gespeichertes Kolloid. Es fiel auf, daß die Schilddrüsengewichte etwa denen gleichaltrer Kontrolltiere entsprachen, daß aber entsprechend der unter PTU-Einfluß zustande gekommenen Follikelvermehrung die Follikel auch nach erfolgter Kolloidspeicherung weiterhin klein blieben. Innerhalb von 26 Tagen war also nur eine gewisse Rückbildungsfähigkeit der durch PTU verursachten Schilddrüsenveränderungen möglich. Eine Rückbildung der Veränderungen zur Ausgangsposition, wie sie HILL (1949) sowie HÜSING u. LOESER (1949) beschreiben, kam bei den Masthähnchen nicht vor.

Hyperplasie - Neoplasie

Von zahlreichen Autoren sind die Untersuchungen der Schilddrüse unter PTU-Medikation nach den Gesichtspunkten durchgeführt worden, ob sich aus den hyperplastischen Schild-

drüsen Neoplasien entwickeln können. BIELSCHOWSKY (1944), GRIESBACH, KENNEDY u. PURVES (1945), PURVES u. GRIESBACH (1947) und KRACHT (1955) haben neben ausgeprägten Hyperplasien bei Ratten Ansätze zur Tumorbildung gesehen. Während KRACHT bereits nach 7 Monaten einer 15-monatigen MTU-Behandlung erste Adenomanlagen beobachtete, konnten PURVES u. GRIESBACH nach einem 11-23 Monate langen Beobachtungszeitraum Adenome und metastasierende Karzinome feststellen.

Entsprechend der Definition von BÜNGELER (1951) werden die durch Thiouracile verursachten Schilddrüsenveränderungen überwiegend als Funktionshyperplasien angesprochen. Dabei wird nicht ausgeschlossen, daß diese Hyperplasien der Boden für das Entstehen von autonomen Geschwülsten sein können. Diese Ansicht wird dadurch unterstützt, daß in den durch Thiouracil hervorgerufenen Hyperplasien bei zusätzlicher Verabreichung von Synkarzinogenen - wie beispielsweise 2-Acetylaminofluoren - sich die Tumorrare erheblich erhöht. KRACHT (1955) konnte so durch Kombinationsbehandlung bereits nach durchschnittlich 5 1/2 Monaten, unter MTU allein nach 7 Monaten, Adenome beobachten. BIELSCHOWSKY (1944) erzielte auf diese Weise eine größere Adenomquote und gehäuft Schilddrüsenkarzinome.

In den Schilddrüsen der untersuchten Broiler bestanden ebenfalls Funktions- bzw. Anpassungshyperplasien. Die Hyperplasie zeigte sich dabei sowohl mit mehrschichtigem Epithel und knospenförmigen Epithelvorsprüngen in den Follikeln als auch in der Bildung neuer Follikel aus Reservezellen, wobei entsprechend der Epithelproliferation die Anzahl der mitotischen Teilungen zunahm. Die von KRACHT (1955) abgebildeten und als Adenom gedeuteten Strukturen entsprechend den bei Broilern festgestellten großen Follikeln mit papillen- und knospenförmigen Epithelvorsprüngen, die aber bei den Mastküken noch nicht als Adenome angesprochen werden.

Zu den Kriterien der Anpassungshyperplasien gehört es, daß sie sich zurückbilden können, wenn die Thiouracilwirkung aufhört. Auch das Fehlen der thyreotropen Stimulation bei der Thiouracilbehandlung nach Hypophysektomie oder Gaben von Jod bzw. Thyroxin führt zur Rückbildung der Hyperplasie.

Gegen ein Vorliegen von autonomen Neoplasien in den vergrößerten Schilddrüsen der untersuchten Hähnchen spricht vor allem, daß sich nach Absetzen von PTU die Hyperplasie sehr schnell zurückbildet, die Drüse in zunehmendem Maße Kolloid speichert und das Epithel abflacht. Die großen Follikel mit knospen- und papillenförmigen Epithelvorsprüngen sind davon nicht ausgenommen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. 214 Broiler erhielten vom 7.-85.Lebenstag 0,2% Propylthiouracil im Futter verabreicht. Vom 1.-5. Behandlungstag war das Kolloid fast vollständig geschwunden. Erst danach setzte die Proliferation der Follikel epithelzellen ein. Ab dem 16. Behandlungstag konnte eine wiedereinsetzende Kolloidbildung beobachtet werden. Die Epithelproliferation umfaßte sowohl eine Vermehrung der Follikelanzahl als auch eine Zunahme der Epithelzellen in den Follikeln.
2. 96 Tiere wurden vom 7.-35.Lebenstag mit 0,2% PTU-Zusatz im Futter behandelt. Nach Absetzen des Thyreostatikums konnte bereits nach 24 Stunden eine wiedereinsetzende Kolloidspeicherung beobachtet werden. Die meisten Follikel speicherten bei nahezu gleichbleibender Größe in zunehmendem Maße Kolloid, wobei dazwischen liegende Follikel atresierten. Nach 26 Tagen enthielten die Follikel homogenes Kolloid im abgerundeten Lumen, blieben aber kleinlumig.
3. Die beobachtete Schilddrüsenvergrößerung entsprach einer rückbildungsfähigen Anpassungshyperplasie. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 78 Behandlungstagen konnte kein autonomes neoplastisches Wachstum in den Schilddrüsen festgestellt werden.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ANDREWS, F.N.u.
E.E.SCHNETZLER
(1946) Influence of thiouracil on growth
and fattening in broilers.
Poult.Sci. 25, 124-129
- BANSI, H.W. (1948) Zur Behandlung der Hyperthyreosen
mit thyreostatischen Substanzen.
Aerztl.Wschr. 3, 731
- Ders. (1951) Thyreotoxikosen und antithyreoidale
Substanzen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Ders. (1955) Krankheiten der Schilddrüse,
In: Handbuch der inneren Medizin.
4.Auflage, 103-131
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-
Heidelberg
- Ders. (1960) Hypothyreosen-Strumen-Thyreoididen.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 66, 103-106
- BIELSCHOWSKY, F.
 (1944) Tumours of the thyroid produced by
2-Acetyl-Amino-fluorence and Allyl-
thiourea.
Brit.J.Exp.Path. 25, 90-94
- Ders. (1945) Experimental nodular goitre.
Brit.J.Exp.Path., Vol. 26, 270-275
- BOGUTH, W. (1969) Pathophysiologie der endokrinen Drüsen.
In: Spörri, H.u.H.Stünzi, Pathophysiologie
1.Auflage, 451-489
P.Parey Verlag, Berlin-Hamburg

- BÜNGELER, W. (1951) Die Definition des Geschwulstbegriffes und die Abgrenzungen der Hyperplasien gegenüber den Geschwülsten.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 35, 10-28
- BUTENANDT, A. (1951) Karzinogene Stoffe und Tumorgenese.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 35, 70-81
- DURMEYER, S. (1951) Wirkung von Methylthiouracil beim Schwein unter besonderer Berücksichtigung der Blutveränderungen.
Vet.Diss.München
- EICKHOFF, W. (1949) Beiträge zur Histo-Morphologie und Funktion der Schilddrüse verschiedener freilebender Tiere.
G.Thieme Verlag, Stuttgart
- EITEL, H. u.
A.LOESER (1935) Die Bedeutung der Schilddrüse für die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes.
Arch.exp.Path.Pharmakol. 179, 440-447
- GRIESBACH, W.E.,
T.H.KENNEDY u.
H.D.PURVES (1945) Studies in experimental goitre VI. Thyroid/adenomata in rats on brassica seed diet.
Brit.J.Exp.Path. 26, 18-24
- GROTH, W. (1968) Die Schilddrüse.
In: Joest, E. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.
3.Auflage, Bd.3, 1-48
P.Parey Verlag, Berlin-Hamburg
- HADORN, W. u.
K.BEER (1947) Die neue Behandlung des Morbus Basedowi und der Hyperthyreosen mit Thiouracil-derivaten.
Schweiz.med.Wschr. 72, 1-6

- HAMPERL, H. (1951) Über die Gutartigkeit und Bösartigkeit von Geschwülsten.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 35, 29-54
- HOFFMANN, G. (1968) Die malignen Strumen.
13.Symposion der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, 212-224
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- HILL, H. (1949) Beitrag zur Histophysiologie der Schilddrüse nach Einwirkung thyreostatischer Substanzen (Methylthiouracil).
Tierärztl.Umschau 4, 377-379
- HILL, H. u.
D.A.TRAUTMANN
(1950) Beeinflussung von endokrinen Drüsen durch Methylthiouracil.
2.Beitrag
Dtsch.tierärztl.Wschr. 57, 172-174
- HÖLSCHER, B. (1948) Die Bedeutung des Thiouracils für die Aufklärung der Histostruktur und Funktion der Hypophyse.
Aerztl.Forschg. 2, 175-178
- HÜSING, E. u.
A.LOESER (1949) 4-Methyl-2-Thiouracil und antithyreotrope Wirkstoffe.
Klin.Wschr. 27, 394-399
- KERSCHER, G. (1953) Die Wirkung von Methylthiouracil auf Schilddrüse, Nebenniere und Leber bei Rindern.
Vet.Diss.München

- KOPF, R.,
A.LOESER u.
G.MEYER (1948) Funktionsveränderungen des Ovariums
durch Thiouracil und Methylthiouracil.
Klin.Wschr. 26, 202-206
- KRACHT, J. (1955) Geschwulstartige Anpassungshyperplasien
der Schilddrüse im Tierexperiment.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 38, 372-377
- KRÖLLING, O.u.
H.GRAU (1960) Lehrbuch der Histologie und verglei-
chenden mikroskopischen Anatomie der
Haustiere.
10.Aufl.
P.Parey Verlag, Berlin-Hamburg
- KUSCHINSKY, G.
(1933) Über die Bedingungen der Sekretion des
thyreotropen Hormons der Hypophyse.
Arch.exp.Path.Pharmakol. 170, 510-533
- KUSCHINSKY, G.u.
H.LÜLLMANN (1966) Die Schilddrüse und Thyreostatika.
In: Kuschinsky, G.u.H.Lüllmann,
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
2.Auflage, 179-185
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- LEUTHARDT, F.
(1963) Die Schilddrüse.
In: Leuthardt, F., Lehrbuch der Physiolo-
gischen Chemie
15.Auflage, 691-699
W.de Gruyter u.Co.Verlag, Berlin
- LOESER, A. (1937) Hyperthyreosen und thyreotropes Hor-
mon der Hypophyse.
Klin.Wschr. 16, 913-917

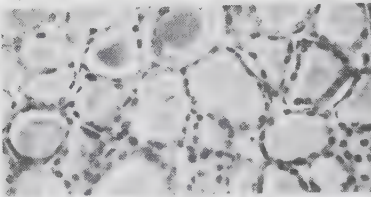
- Mc.QUILLAN, M.T.u. The thyreotrophic hormone and thiourea
V.M.TRIKOJUS in reference to the problem of "anti-
 (1946) hormones".
 Brit.J.Exp.Path. 27, 247-260
- PALJUCH, M. (1950) Die Schilddrüsenveränderungen nach Me-
 thylthiouracileinwirkung bei weißen Mäu-
 sen.
 Wien.tierärztl.Mschr. 37, 233-245
- PURVES, H.D.u. Studies on experimental goitre.
W.E.GRIESBACH VIII:Thyroid tumors in rats treated
 (1947) with thiorea.
 Brit.J.Exp.Path.Vol.28, 46-53
- ROTER, H. (1950) Fütterungsversuche mit Sagin (Methyl-
 thiouracilpräparat) bei Mastschweinen
 in bäuerlichen Betrieben.
 Vet.Diss.Hannover
- ROTTER, W.u. Zur Frage der malignen Entartung der mit
W.DONTENWILL Methylthiouracil behandelten Schilddrüse.
 (1952-53) Zbl.allg.Path. 89, 72-74
- SCHAFFNER, C.S.u. The influence of thiouracil on semen
F.N.ANDREWS quality in the fowl.
 (1947/48) Poult.Sci. 27, 91-102 u.527-528
- SCHARF, J.-H., Morphologische Veränderungen an der
V.ZACHÄUS, Rattenschilddrüse nach Beeinflussung
D.MAROKKO u. durch Methylthiouracil, p-Hydroxy-
R.SCHMIDT (1967) propiophenon, Dijodtyrosin und Alloxan
 einzeln und in Kombination.
 Exp.Path. 1, 3-29

ZIETZSCHMANN, O. u. Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte
O. KRÖLLING (1955) der Haustiere.
2. Auflage
P. Parey Verlag, Berlin-Hamburg

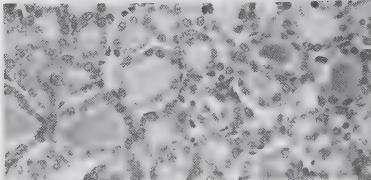
Abb.1

Wirkung von PTU auf das Schilddrüsengewebe

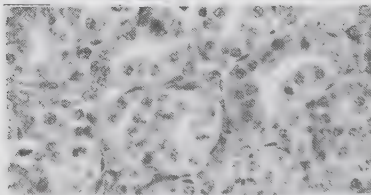
Hämatoxylin-Eosin// 400-fache Vergr.



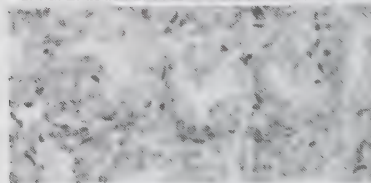
1. Behandlungstag:
Follikel mit hohem und
niedrigem Epithel.



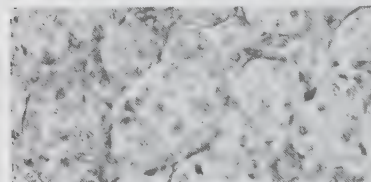
2. Behandlungstag:
alle Follikel mit
hohem Epithel.



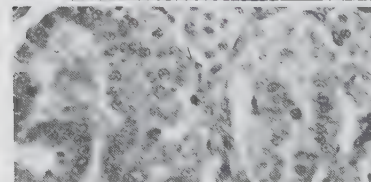
5. Behandlungstag:
Kolloidfreie Follikel
mit hochzylindrischem
Epithel.



7. Behandlungstag:
beginnende Mehrschichtig-
keit und kaum noch erkenn-
bare Zellgrenzen im Epi-
thelbesatz.



11. Behandlungstag:
fast vollständige Ausfüllung der Follikel durch
hohes und mehrschichtiges
Epithel.

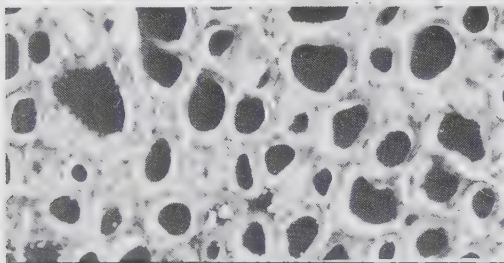


17./18. Behandlungstag:
große Follikel mit begin-
nender Lumenbildung und
Kolloidansammlung.

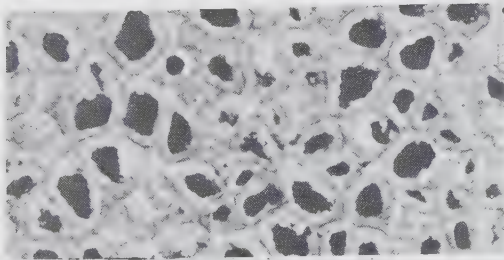
Abb.2

Wirkung von PTU auf den Kolloidgehalt

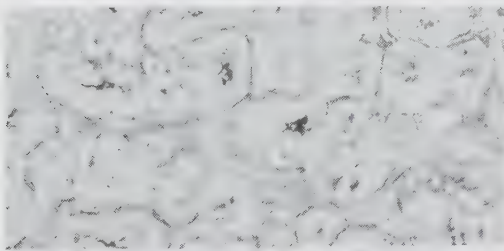
PAS-Reaktion // 250-fache Vergrößerung



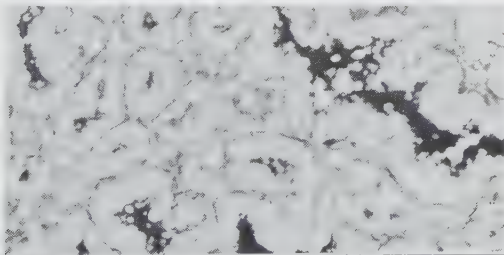
1. Behandlungstag:
homogenes Kolloid
in allen Follikeln .



2. Behandlungstag:
Verringerung der
Kolloidmenge in
allen Follikeln.

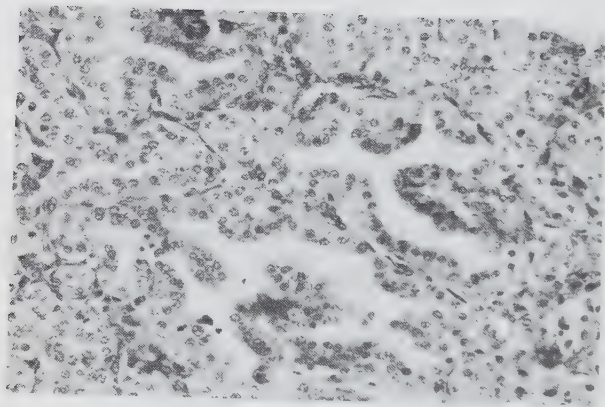


11. Behandlungstag:
einzelne Follikel mit
Kolloidresten im spalt-
förmigen Lumen .



28. Behandlungstag:
zunehmende Kolloidbil-
dung in großen und
kleinen Follikeln.

Abb. 3



17. Behandlungstag:

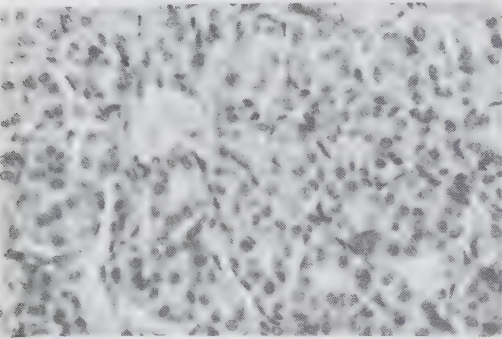
Knospen- und papillenförmige Epithelproliferate
in großen Follikeln der Schilddrüsenperipherie.

Hämatoxylin-Eosin // 250-fache Vergrößerung

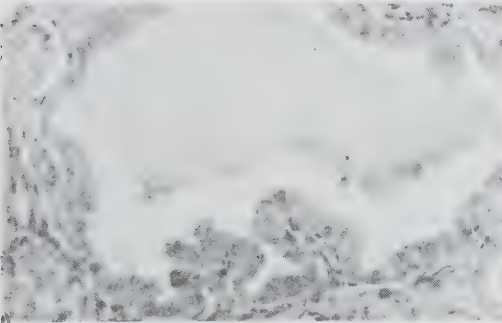
Abb.4

Wirkung von PTU auf das Schilddrüsengewebe

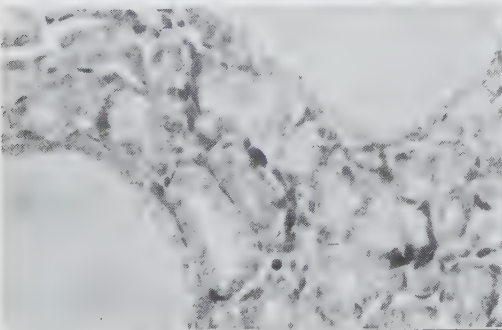
Hämatoxylin-Eosin // 400-fache Vergr. 76.-78.Behandlungstag
=====



kleine Follikel mit wenig
ausgeprägter Lumenbildung.



große Follikel mit knospen-
förmigen und papillären
Epithelvorsprüngen.



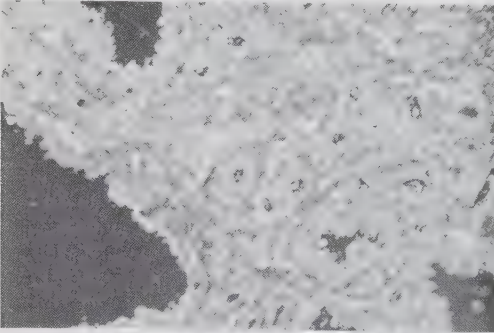
große und kleine Follikel
mit Kolloid enthaltendem
Lumen.

Abb.5:

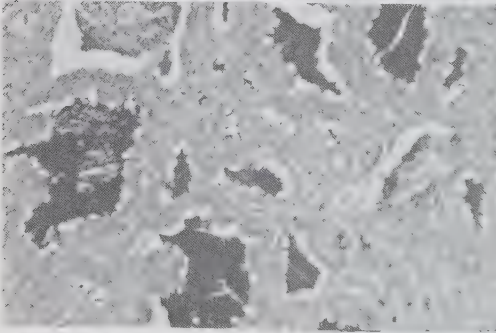
Wirkung von PTU auf den Kolloidgehalt.

PAS-Reaktion // 100-fache Vergr.

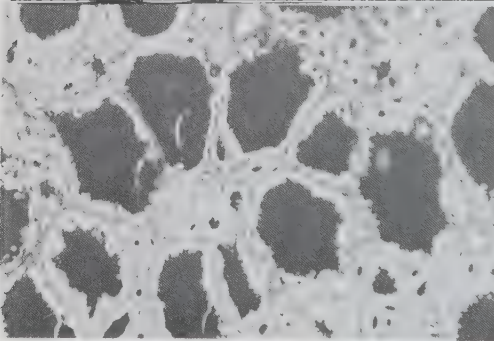
76.-78.Behandlungstag



einzelne große Kolloid
enthaltende Follikel;
geringe Kolloidmengen in
den überwiegenden kleinen
Follikeln.
(250-fache Vergrößerung)



vermehrte Anzahl großer
Kolloid enthaltender Fol-
likel; geringe Kolloid-
mengen in den kleinen
Follikeln.
(100-fache Vergrößerung)

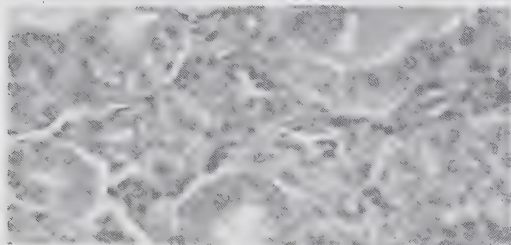


dicht gelagerte große
und verminderte Anzahl
kleiner auch Kolloid
enthaltender Follikel.
(100-fache Vergrößerung)

Abb.6:

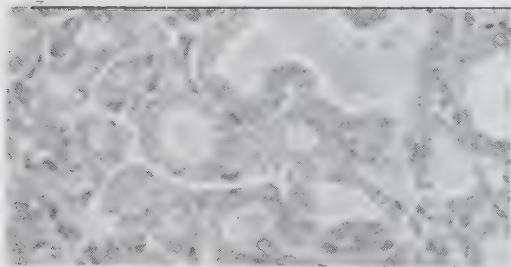
**Verhalten des Schilddrüsengewebes nach Absetzen der PTU-
behandlung**

Hämatoxylin-Eosin // 400-fache Vergrößerung



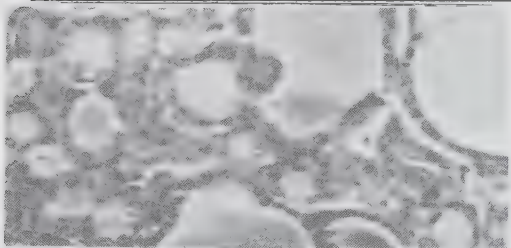
1.u.2.Tag:

wiedereinsetzende Lumen-
bildung in den Follikeln.



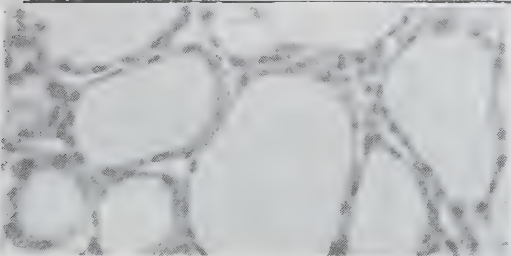
3.Tag:

zunehmende Lumenbildung
auch in kleinen Follikeln
mit Abplattung des Epi-
thels.



9.Tag:

Abrundung der Follikel;
Kolloid ohne vakuoläre
Randabschmelzung.



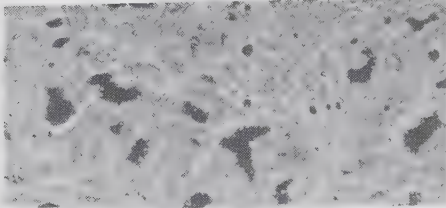
18.Tag:

große und kleinere
durch dünne Septen ge-
trennte Follikel.

Abb.7

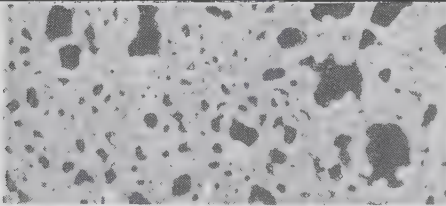
Verhalten des Kolloidgehaltes nach Absetzen der PTU-Behandlung.

PAS-Reaktion // 100-fache Vergrößerung



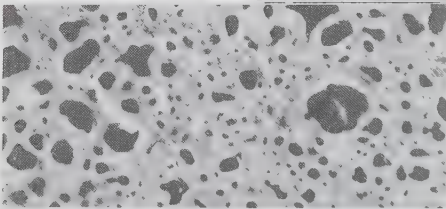
1. u. 2. Tag:

einzelne kleine Follikel
mit Kolloidansammlung;
Randabschmelzung des
Kolloids in großen Folli-
keln.



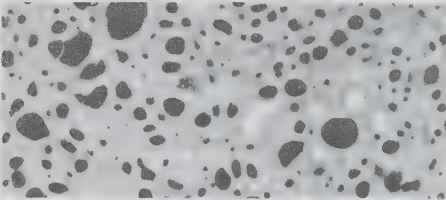
3. Tag:

zunehmende Anzahl von
Kolloid speichernden Folli-
keln und Kolloidvermehrung
in den einzelnen Follikeln.



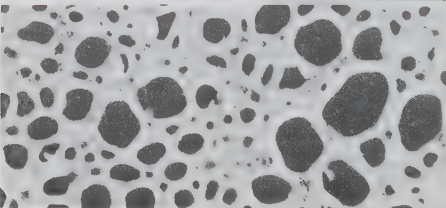
7. Tag:

Kolloidvermehrung in sich
abrundenden Follikeln.



12. Tag:

Angleichung der Follikel-
größe durch verstärkte
Kolloidzunahme in den
kleineren Follikeln.



18. Tag:

durch dünnwandige Septen
voneinander getrennte
Follikel.

Herrn Professor Dr.Klaus Dämmrich
danke ich für die Überlassung des Themas
und seine Mithilfe.

Den technischen Assistentinnen Frau D.Dittmann
und Fräulein H.Ilgmann danke ich für die Unter-
stützung bei der Anfertigung der histologischen
Schnitte. Der Fotolaborantin Frau B.Klusmann
danke ich für die Hilfe bei der Herstellung
der Fotografien.

LEBENS LAUF

Am 21. Januar 1942 wurde ich, Sieglinde Ingrid Seibel,
in Halberstadt am Harz geboren.

Im Herbst 1948 kam ich in die Volksschule zu Berlin-Kreuzberg und verließ diese Schule im März 1954.
Von 1954 bis 1962 war ich Schülerin am naturwissenschaftlichen Zweig der Sophie-Scholl-Schule zu Berlin-Schöneberg.
Dort legte ich am 28.2.1962 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin und legte 1968 die tierärztliche Vorprüfung ab. Nach Beendigung der Praktikantenzeit in Berlin bestand ich am 13.12.1971 das Staatsexamen und erhielt im Januar 1972 die Approbation als Tierärztin.

Seit dem 1. Juli 1972 bin ich am Institut für morphologische und funktionelle Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin als wissenschaftliche Mitarbeiterin tätig.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

